

# 京都大学発の「組織と血管をつなぐ」技術の実用化へ

## —細胞培養用マイクロ流体チップ「Boncyte® Chip」の2製品を発売—

### 概要

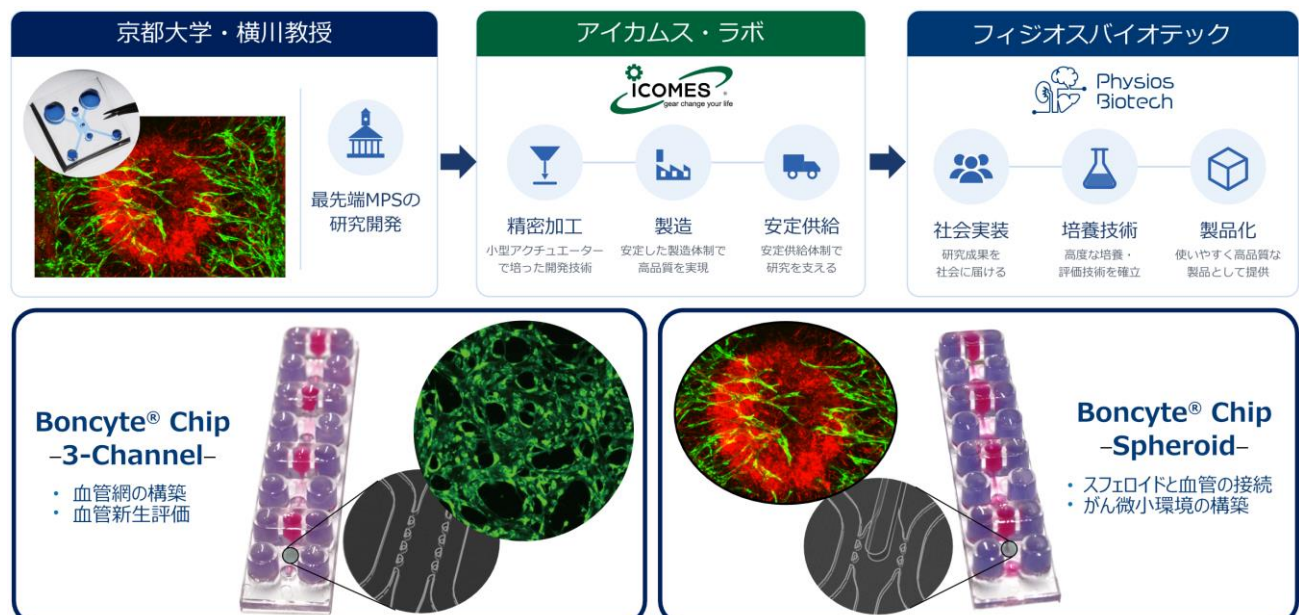
京都大学大学院工学研究科・横川隆司教授の研究グループは、株式会社フィジオスバイオテック（本社：岩手県盛岡市、代表取締役 CEO：三木一郎）および株式会社アイカムス・ラボ（本社：岩手県盛岡市、代表取締役社長：片野圭二）と MPS（Microphysiological Systems：生体模倣システム）の事業化に向けた共同研究を進めてきました。このたび、その研究成果をもとに、フィジオスバイオテックが培養チップ「Boncyte® Chip -3-Channel-」および「Boncyte® Chip -Spheroid-」を製品化しました。

新薬開発では、従来の二次元培養や動物実験だけでは、ヒトにおける薬効や毒性を十分に予測できないことが課題となっています。この課題に対し、ヒト細胞を用いた培養モデルや AI など、動物実験を補完・代替する新規評価手法、NAMs（New Approach Methodologies）への期待が国際的に高まっています。MPS は、微細加工技術やマイクロ流体技術を用いて、ヒトの臓器や組織の構造・機能を小型チップ内に再現する NAMs の一つです。

横川教授は、2017 年に三次元組織と灌流可能な血管網を接続するシステムを開発、論文発表して以降、組織と血管の相互作用を再現する先進的な MPS 研究を進めてきました。フィジオスバイオテックは、これらの研究成果を実際の創薬研究で活用できる製品として社会実装するために設立された京都大学発スタートアップです。

今回製品化した2製品は、三次元血管網の形成や、三次元組織と血管との相互作用を評価できる培養プラットフォームです。血管新生、腫瘍と血管の相互作用、血管透過性、免疫細胞の遊走など、幅広い研究への活用を想定しています。

本製品の製造は、精密加工およびライフサイエンス機器の開発・製造に実績を持つ株式会社アイカムス・ラボが担います。京都大学の研究成果、フィジオスバイオテックの培養・事業化技術、アイカムス・ラボの製造技術を組み合わせ、日本発の MPS 製品として国内外への展開を進めてまいります。



京都大学・横川教授の成果を元にして製品化した培養チップ「Boncyte® Chip」（作成者：(株)フィジオスバイオテック・亀田）

### 1. 背景

### 【新薬開発に求められる、ヒトへの予測性の高い評価技術】

新薬開発では、多くの候補化合物が非臨床試験や臨床試験の過程で開発中止となります。その要因の一つとして、従来の二次元細胞培養や動物実験だけでは、ヒトの体内における薬効や毒性を十分に予測できないことが挙げられます。こうした課題を背景に、ヒト細胞を用いた培養モデル、オルガノイド、MPS、AIなどを活用するNAMsへの期待が国際的に高まっています。

MPSは、微細加工技術やマイクロ流体技術を利用し、ヒトの臓器や組織の構造、細胞間相互作用、物質輸送、血流などを培養チップ内に再現する技術です。従来の細胞培養と比較して、三次元的な培養環境や、組織と血管との関係を再現できるため、ヒトにおける薬効や毒性をより適切に評価するための研究基盤として注目されています。特に血管は、組織への酸素や栄養の供給、薬剤の輸送、免疫細胞の移動などを担っており、ヒトの体内に近い組織モデルを構築するうえで重要な要素です。

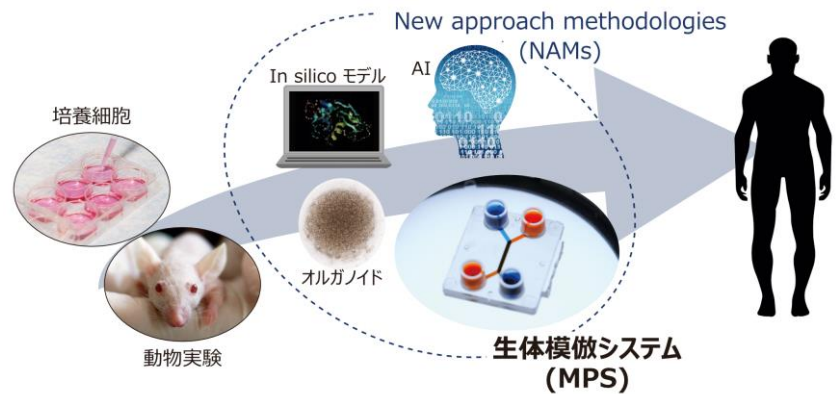


図 1 NAMs の概要

### 【2017 年から積み重ねてきた「組織と血管をつなぐ」技術を事業化】

京都大学大学院工学研究科の横川隆司教授は、国内のMPS研究を牽引してきました。横川教授らの研究グループは2017年、マイクロ流体チップ内で三次元組織と血管を接続する技術を発表しました(Y. Nashimoto *et al.*, *Integr. Biol.*, 2017)。この研究では、三次元組織に外部から送液可能な血管網を接続し、血流を模した流れを付与することにより組織へ酸素や栄養を供給できる可能性が示されました。その後も横川教授の研究グループは、がん、脳、気管支をはじめとする組織と血管網を組み合わせたMPSの開発を進め、疾患メカニズムの解明や薬効評価への応用に取り組んできました。

高度なMPSを製薬企業や研究機関が実際の研究で利用するためには、研究室内で開発された基礎研究向けのチップを、安定して製造・供給できる製品へ移行する必要があります。フィジオスバイオテックは、横川教授らが培ってきたMPS技術を社会実装し、創薬研究の現場で広く活用できる形で提供することを目的として設立されました。フィジオスバイオテックは、MPSチップの量産性、操作性、観察性、培養の再現性などを検討し、血管網を利用したMPS研究を始めるための基盤製品として、以下の2製品を開発しました。

## 2. 製品の詳細

### 【Boncyte® Chip – 3-Channel –】

3本のマイクロ流路を並列に配置した、三次元血管モデル構築用の培養チップです。各流路は半円のピラーで仕切られており、中央の流路にハイドロゲルを導入します。ピラー間に働く表面張力により、ハイドロゲルは両端の流路に漏れることなく、中央の流路に保持されます。ピラー間は中央流路、両側の流路とつながっているため、両側の流路に培地や薬剤を投与すると、中央流路のハイドロゲルに拡散していきます。

中央流路のハイドロゲル内部または周辺で血管内皮細胞を培養することで、三次元的な血管網や血管新生を再現できます。主な用途は、血管新生評価、血管網をターゲットにした薬剤評価、血管透過性、免疫細胞の遊走などです。

### 血管網形成

血管内皮細胞をゲル溶液に懸濁し、中央流路に導入します。両側流路には成長因子を含んだ培地を導入し、培養します。

血管内皮細胞が自発的に血管網を構築します。この血管網は管腔構造を有しているため、流れの付与、免疫細胞の追加などが可能です。

### 血管新生

血管内皮細胞をゲル界面に接着させ、反対側の流路に成長因子を含んだ培地を導入します。

成長因子なし

成長因子あり

成長因子を導入した場合、血管新生が誘導され、ゲル内に血管が伸長していきます。

#### 製品仕様

|      |                                                    |
|------|----------------------------------------------------|
| 製品名  | Boncyte® Chip<br>-3-Channel-                       |
| 製品番号 | BC-3C-001                                          |
| 流路構造 | 3流路<br>・高さ 0.15 mm<br>・幅 1 mm (中央)、<br>0.5 mm (左右) |
| 材質   | COP (本体)<br>PDMS (底面)                              |

図 2 Boncyte® Chip -3-Channel- の使用例と製品仕様

### 【Boncyte® Chip -Spheroid-】

Boncyte® Chip -Spheroid- は、Boncyte® Chip -3-Channel- と同様の 3 本の流路を備え、中央流路には三次元組織を保持するための段差状のトラップ構造が設けられています。三次元組織をハイドロゲルとともに中央流路へ導入すると、このトラップ構造によって、三次元組織を流路中央の所定位置に安定して配置できます。

ハイドロゲルの界面に血管内皮細胞を接着させて培養することで、三次元組織に向かって血管が伸長し、最終的に組織と血管が接

続したモデルを構築できます。横川教授の研究グループでは、これまでに本モデルを用いて、血管を介したがん組織への薬剤送達や、希少がんにおける血管形成メカニズムの検証を行ってきました。本製品は、こうした血管を介した薬剤輸送や組織と血管の相互作用の評価への活用を想定しています。

① ウェルプレートで作製した三次元組織を回収

② ゲル溶液を導入し、三次元組織を中央流路に導入

③ 三次元組織がトラップ構造により流路中央に配置

④ ゲルの界面両側に血管内皮細胞を接着

⑤ 1週間の培養で、血管が三次元組織に接続

緑：血管内皮細胞、赤：がん組織

図 3 Boncyte® Chip -Spheroid- を用いた実験手順

また、ハイドロゲル内に導入する細胞の種類や組み合わせを工夫することで、がん周囲の特殊な環境（がん微小環境、Tumor Microenvironment：TME）を再現することも可能です。TME は、薬剤の組織内への到達を妨げたり、免疫細胞の浸潤や機能を抑制したりするため、がん治療の効果に影響を与える重要な要因です。そのため、近年では新たな治療標的としても注目されています。Boncyte® Chip –Spheroid–は、TME を標的とした薬剤の評価や、免疫細胞の解析などへの応用も想定しています。

### 3. 波及効果、今後の予定

Boncyte® Chip –3-Channel–および Boncyte® Chip –Spheroid–の製品化により、これまで専門的な微細加工技術やチップ作製環境を必要としていた MPS 研究を、より多くの大学、研究機関、製薬企業で実施できるようになることが期待されます。

フィジオスバイオテックは、Boncyte® Chip の販売を開始するとともに、血管形成や組織との共培養に必要な標準プロトコル、技術資料およびアプリケーションデータを順次拡充してまいります。また、チップ製品のラインナップ拡充に加え、培養時の送液環境を制御する周辺機器「Boncyte® Rocker」の開発を進めており、チップの提供にとどまらず、培養から観察、機能評価までを一貫して実施できる研究基盤の構築を目指します。

京都大学では、今後も生体内の複雑な組織構造や機能を再現する最先端の MPS 研究を推進します。フィジオスバイオテックは、そこで生まれた研究成果を、製品や培養技術、評価システムとして社会実装するとともに、実際の創薬研究で得られたニーズや課題を次の研究開発へ還元していきます。京都大学における研究開発とフィジオスバイオテックによる社会実装のサイクルを継続的に回すことで、日本発の MPS 技術の発展と、NAMs を活用した新たな創薬評価基盤の構築に貢献してまいります。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、AMED-MPS プロジェクト（JP22be1004204）、文部科学省「マテリアル先端リサーチインフラ」事業（課題番号：JPMXP1225KT2166）の支援を受けました。

#### <用語解説>

- ・NAMs（New Approach Methodologies：新規アプローチ法）：ヒト細胞を用いた培養モデル、MPS、オルガノイド、コンピューターシミュレーションなどを活用し、化学物質や医薬品の有効性・安全性を評価する新しい手法の総称。
- ・MPS（Microphysiological Systems：生体模倣システム）：ヒト細胞と微細加工・マイクロ流体技術を組み合わせ、臓器や組織の構造、機能、血流などを小型の培養チップ内に再現する技術。Organ-on-a-Chip（臓器チップ）とも呼ばれ、NAMs を構成する主要な技術の一つ。